

CELLULAR MECHANISMS OF ATHEROSCLEROSIS

V. S. REPIN

The cascade of self-accelerating cellular events in the intima has been described in the developing plaque. The place and role of hypolipidemic and antoatherogenic drugs as well as the latest cardiovascular surgery has been briefly summarized as the mainstay therapy against atherosclerosis.

Описан каскад самоускоряющихся клеточных событий в стенозирующей атеросклеротической бляшке. Кратко излагаются роль и место гиполипидемических и антиатерогенных лекарств, а также новейшей кардиоваскулярной хирургии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний на почве атеросклероза.

КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В. С. РЕПИН

Московский институт тонкой химической технологии

КИЛЛЕР № 1 XX ВЕКА

Сердечно-сосудистые заболевания в XX веке приняли характер эпидемии, охватившей все высокоразвитые страны. Только в США и Европе (включая Россию) за это столетие от последствий атеросклероза погибли более 360 млн человек. Это много больше жертв всех войн XX века. Если смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была на уровне 1% всей смертности населения в 1900 году, то с середины 60-х она поднялась до уровня 40–50%. Согласно последним данным, опубликованным Американской ассоциацией сердца, смертность от последствий атеросклероза к 2020 году может достигнуть 60% несмотря на широкое применение гиполипидемических, антиатерогенных препаратов и средств профилактики гипертензии [1]. За последнее десятилетие количество операций коронарного шунтирования возросло в 4 раза во всем мире. В недавнем обращении американских кардиологов к президенту США Биллу Клинтону констатируются неудачи в решении важнейшей медицинской проблемы и содержится просьба о резком увеличении финансирования этой области медицины. Слишком велики социальные и экономические последствия нерешенной медицинской проблемы [1].

По данным Национального института здоровья США, лечение только коронарного атеросклероза у 5,4 млн американцев обходится в сумму около 60 млрд долл. в год [3, 4]. Пока фундаментальная наука не нашла эффективной рациональной терапии заболевания, поскольку до сих пор не удалось создать единой непротиворечивой теории атеросклероза. Экспериментальные и клинические наблюдения демонстрируют необычайную вариабельность молекулярных и клеточных событий в атеросклеротических бляшках. Многие ученые склоняются к предположению, что бляшки являются рубцовой тканью артерий, возникающей в ответ на повреждение так же автоматически, как возникает рубец на коже после ожога или травмы. Сложность состоит в том, что бляшки, по-видимому, возникают по разному сценарию в различных артериях разных больных. Вот почему находки при изучении или лечении атеросклероза на экспериментальных животных зачастую не подтверждаются далее в клинике. Все чаще исследования выполняются на культуре клеток сосудистой стенки человека, чтобы максимально приблизиться к реальной ситуации в сосудах человека. Однако данные, полученные в

условиях культуры, также не всегда работают в условиях целого организма и клиники [3, 4]. Огромное разнообразие и сложность молекулярных и клеточных событий в растущих бляшках делают неэффективными простые модели и выхолощенные условия, где традиционно изучают влияние фактора X на фактор Y. Любые мини-гипотезы упрощенных моделей перестают работать в более сложных и реальных ситуациях. В конце XX века поиски простых ответов на сложные вопросы заканчиваются сменой главных направлений поисков. Вот почему модели трансгенных животных с выключенными и добавленными генами приобрели такое распространение в кардиологии. Сюда же нужно отнести пересадки клеток в эмбриогенезе или в случае наследственных форм атеросклероза. В последнем случае имеются в виду цитоинженерные модификации клеточного состава животных (в последние годы и пересадки клеток в клинику) [5].

Хотя новые лекарства, снижающие уровень холестерина плазмы крови, замедляют темпы роста отдельных бляшек, но современная медицина пока не имеет эффективной хемотерапии или химической профилактики (вакцины) против атеросклероза. Самыми эффективными оказались хирургические средства: коронарное шунтирование и ангиопластика. В случае шунтирования иссекается участок артерии с бляшкой и взамен вшивается сегмент вены конечности. В течение двух последующих месяцев сегмент трансплантированной вены реорганизуется в типичную артерию. В случае ангиопластики участок сужения расширяют надувным катетером либо вставляют эластичкий расширитель из пластика или металла (стент). Основной проблемой остаются послеоперационный тромбоз и рестеноз (повтор-

ное возникновение бляшки на старом месте в артерии) [3–5].

КАК РАЗВИВАЕТСЯ СТЕНОЗИРУЮЩАЯ БЛЯШКА

Почти общепринятыми являются представления, что уже в сосудах молодых людей начинаются события, которые определяют, быть или не быть бляшке. Уже в возрасте 10–14 лет в крупных артериях появляются желтоватые возвышения разной площади на довольно гладкой и ровной поверхности внутренней выстилки (эндотелия) (рис. 1, а). Морфологи дали им название “липидные полосы и точки”. Исследования под световым микроскопом выявили довольно однотипную картину: под внешне неповрежденным эндотелием накапливаются макрофаги и видоизмененные гладкомышечные клетки, цитоплазма которых заполнена каплями жира (рис. 1, б). У здоровых детей основная часть липидных полосок и точек рассасывается к моменту полового созревания. У детей с наследственной предрасположенностью к раннему атеросклерозу липидные пятна становятся местом роста и прогрессирования бляшек. Повышенное число липидных полосок в сосудах коррелирует с повышенной чувствительностью сосудов к атеросклерозу. Отсутствие полосок является одним из факторов резистентности к атеросклерозу. Однако темп и тяжесть атеросклероза определяются не числом и местом липидных полосок, а скоростью их дальнейшей трансформации в бляшку [2–4].

Выделены и хорошо изучены несколько форм наследственного атеросклероза детей, которые различаются темпом развития атеросклеротических

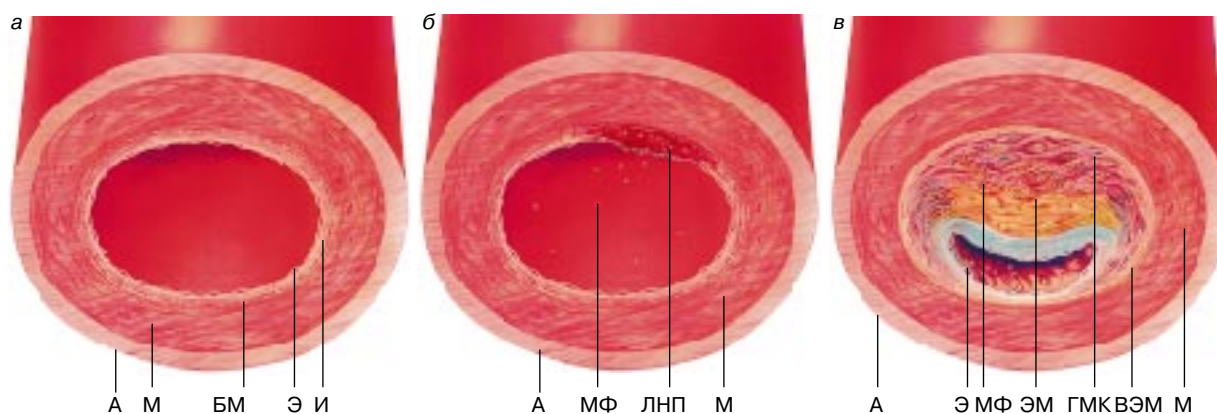


Рис. 1. Схематическое строение атеросклеротической бляшки артерии: а – строение нормальной артерии на срезе; Э – слой эндотелиальных клеток, покрывающих поверхность сосуда, обращенную к току крови; М – слой меди (средней, мышечной оболочки); А – адвентиция (наружный соединительнотканый чехол артерии); И – интима – пространство между эндотелиальным покровом и базальной мембраной (БМ), которая отделяет субэндотелиальное пространство от мышечного слоя; б – липидная полоска в артерии. Под слоем эндотелия накапливаются макрофаги (МФ) с липидными включениями ЛНП и мЛНП; в – стенозирующая бляшка в артерии: МФ – макрофаг с липидными включениями; ГМК – гладкомышечная клетка в интима; ЭМ – экстрацеллюлярный матрикс; ВЭМ – внутренняя эластическая мембрана

бляшек. Больные-гомозиготы, не имеющие рецепторов в печени для выведения пищевого холестерина в составе атерогенных липопротеинов, уже в возрасте 16–30 лет страдают ишемической болезнью сердца — бляшка закупоривает более 50% просвета коронарных артерий сердца (рис. 1, в). Атеросклероз в детском и юношеском возрасте возникает в случае наследственных дефектов синтеза липопротеинлипазы и аполипопротеинов А и Е, участвующих в метаболизме и транспорте холестерина и липидов. При этом не всякие повреждения транспорта и метаболизма холестерина и жиров связаны с развитием атеросклероза. До сих пор не описано ни одной мутации эндотелия, гладкомышечных клеток или макрофагов, которые приводили бы к ускоренному атеросклерозу. Поэтому нет серьезных экспериментальных оснований связывать атеросклероз с дефектом одного типа клеток в сосудах или возникновением специальных атерогенных клонов клеток.

Бляшки, сужающие просвет артерий, в случае повышения артериального давления или механических напряжений дают трещины и разрываются (рис. 1, в). Кровь, соприкасаясь с тромбогенной поверхностью ядра бляшки, свертывается, и на верхушке лопнувшей бляшки формируется кровяной сгусток, который перекрывает кровоток и вызывает региональную гибель миокарда (инфаркт). Лопнувшая бляшка с тромбом чаще всего является причиной гибели пациента.

В отличие от стенозирующего (быстро развивающегося) атеросклероза людей молодого и среднего возраста доброкачественный, вяло текущий атеросклероз в пожилом возрасте редко осложняется появлением стенозирующих бляшек. Бляшки в сосудах пожилых людей в основном растут по длиннику сосудов. Вот почему медицину более всего волнуют причины и механизмы развития стенозирующих бурно прогрессирующих бляшек, а не атеросклероза в широком смысле этого слова. Все взрослые люди имеют атеросклероз в артериях, но только каждый второй мужчина в возрасте 40–50 лет умирает от инфаркта миокарда вследствие образования сгустка крови на бляшке.

КЛЕТОЧНЫЙ СЦЕНАРИЙ РАЗВИТИЯ СТЕНОЗИРУЮЩЕЙ БЛЯШКИ

Всемирная организация здравоохранения определяет атеросклероз как “вариабельную комбинацию изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающих накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии)” [2, 3]. Такое определение описывает строение зрелой бляшки и ничего не говорит о причинах и ранних стадиях болезни как в сосудах, крови, так и других тканей. Более того, накопление липидов, коллагена и клеток происходит

в “опасных” (растущих в просвет) и “неопасных” бляшках (растущих по длиннику сосуда).

Исследования сосудов умерших показали, что стенозирующие атеросклеротические бляшки развиваются лишь в определенных участках аорты, коронарных и сонных артерий. Бляшки чаще всего появляются в зонах разветвлений, сгибов сосудов, местах гемодинамических и механических нагрузок — там, где чаще всего внутренняя клеточная выстилка (эндотелий) сосудов подвергается повреждению и износу. В этих местах прежде всего образуются предшественники бляшек — липидные точки и полоски.

Огромную роль сыграли исследования клеток сосудов человека в культуре. Сопоставляя различия эндотелиальных и гладкомышечных клеток, выделенных из здоровых и атеросклеротических участков артерий, исследователи этап за этапом смогли восстановить и реконструировать общую последовательность клеточных событий в бляшках. По-видимому, одним из ранних событий в зоне будущей бляшки является разупорядочение эндотелиальных клеток в пласте. Пласт эндотелия теряет морфологическую однородность и упорядоченность упаковки клеток в монослой, заданные эмбриогенезом. Морфологическая разупорядоченность совпадает с региональной активацией эндотелиальных клеток. Они синтезируют и встраивают на поверхности плазматической мембраны, обращенной в кровоток, рецепторы для адгезии моноцитов, нейтрофилов и лейкоцитов. В просвет сосуда эндотелий секретирует целый набор цитокинов, которые ускоряют локальное накопление и миграцию этих клеток крови через эндотелий в интиму (пространство под эндотелиальным пластом клеток) [5–7] (рис. 2). Ряд секретруемых эндотелием молекул активирует прокоагулянтные системы крови. В интиму активированный эндотелий секретирует такие соединения, как альфа-ТНФ, интерлейкин-6 и интерлейкин-1, ядерный фактор каппа-В. Эти сигнальные молекулы активируют макрофаги интимы. В свою очередь, активированные макрофаги интимы секретируют в субэндотелиальное пространство набор цитокинов, вызывающих дальнейшую активацию эндотелия (интерлейкины 1, 6, 8, 10 и альфа-ТНФ). Активация эндотелия со стороны кровотока и субэндотелия вызывает усиление проницаемости к атерогенным липопротеидам низкой плотности (ЛНП). ЛНП являются главными переносчиками пищевого холестерина, гидрофобных антигенов вирусов и бактерий, ксенобиотиков, эндотоксинов. В участках интимы, предрасположенных к атеросклерозу, увеличивается образование модифицированных ЛНП (мЛНП). Катализаторами превращения ЛНП в мЛНП являются активные формы синглетного кислорода, липидные перекиси, а также ряд ферментов. Частицы мЛНП предпочтительно захватываются с помощью специальных рецепторов макрофагами и эндотелием, причем фагоцитоз сопровождается

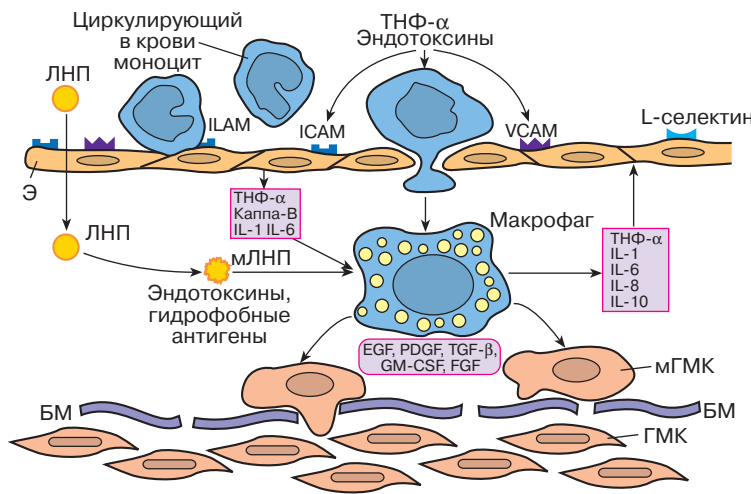


Рис. 2. Порочный круговорот сигналов в атеросклеротической бляшке: Э – эндотелиальный пласт клеток; ICAM, VCAM – рецепторы адгезии моноцитов; L-селектины – рецепторы адгезии лимфоцитов; мГМК – модифицированная гладкомышечная клетка в интиму; ГМК – типичная гладкомышечная клетка в мышечной оболочке артерии (медии); БМ – базальная мембрана

активной презентацией новых антигенов (такие макрофаги в интиму работают как иммунные клетки, а не как простые “уборщики мусора”). Эндотелиальные клетки и макрофаги, работающие в режиме первичного опознания (презентации) новых антигенов, активно вырабатывают интерлейкин-1 и альфа-ТНФ. Оба цитокина в интиму повторно активируют эндотелий и макрофаги с каскадным усилением синтеза целого набора ростовых факторов, показанных на рис. 2. Эти сигналы заставляют мигрировать новые гладкомышечные клетки из мышечной оболочки в интиму. В ходе миграции и дедифференцировки образуются клоны модифицированных мышечных клеток с высокой скоростью размножения [5–7].

Итак, региональное накопление моноцитов (особенно участвующих в распознавании новых антигенов) активирует одновременно проницаемость эндотелия и миграцию, пролиферацию гладкомышечных клеток. Новые порции мЛНП и ЛНП в интиму стимулируют локальную аккумуляцию новых моноцитов из кровотока и каскад самоускоряющихся событий в эндотелии, макрофагах и гладкомышечных клетках. Маленький “клеточный хаос” в интиму генерирует “большой хаос”. Наличие в бляшке множества слоев подтверждает циклический характер ее роста.

Подобно раковым клеткам, клетки атеросклеротической бляшки характеризуются выраженной гетерогенностью по биохимическим, морфологическим и функциональным признакам. Пока неясно, связано ли разнообразие клеток с множественностью форм атеросклероза или является простым следствием нарастающего “хаоса” в растущей бляшке. Дальнейшие исследования требуют более сложных и информативно богатых моделей. Пересадки генов и клеток в ближайшее время окажутся новым мощным средством изучения нерешенных загадок атеросклероза.

ХОЛЕСТЕРИН, ЛИПИДЫ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Роль пищевого холестерина в развитии экспериментального атеросклероза у кроликов была предсказана Н.Н. Аничковым еще в начале XX века. Гораздо труднее и поныне найти безусловные доказательства роли пищевого холестерина в “эпидемии” атеросклероза в высокохолестеритных странах. Ведь биохимики имеют дело лишь со стационарной концентрацией холестерина в плазме крови, которая отражает отношение скоростей притока/оттока холестерина в сосудистой стенке и других органах. Статистика популяционных исследований говорит, что в сосудах человека сохраняется баланс холестерина, когда 75% холестерина находится в частицах ЛНП (ответственных за приток холестерина к сосудам и органам). Приток 75% “плохих”, атерогенных ЛНП уравновешивается 25% “хороших”, антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Если отношение ЛНП : ЛВП сохраняется 3 : 1, атеросклероз не возникает даже при абсолютно высоких цифрах холестерина в плазме крови. В случае относительного преобладания ЛНП над ЛВП в плазме крови в сосудах начинают откладываться ЛНП, что ведет к локальному окислению ЛНП и накоплению мЛНП, а также моноцитов, макрофагов и лимфоцитов. Активированный эндотелий и макрофаги интимы запускают миграцию гладкомышечных клеток из мышечной оболочки в интиму (рис. 2). Некоторые клоны мышечных клеток быстро пролиферируют. Когда масса клеток в интиму достигнет критического размера, рост бляшки выходит из-под контроля. При малой концентрации антиатерогенных ЛВП в крови ускоренный атеросклероз возникает даже при абсолютно низком уровне общего холестерина. Вот почему всем людям после 40–50 лет с жалобами на боли в сердце и повышенным риском (имеющим историю сердечно-сосудистых заболеваний в семье и среди ближайших родственников) рекомендуется пройти биохимические исследования в кардиологической клинике.

Почему любая профилактика, как и лечение атеросклероза, начинается с диеты? Ныне живущее поколение сохранило пищевые потребности и привычки людей XIX века, расставшись с тяжелым физическим трудом предыдущих поколений. Суммарные расходы энергии современного человека варьируют между 2500–2900 ккал в сутки, тогда как суммарное потребление пищевых калорий остается выше 3000 ккал. Ежедневное потребление лишних 150 ккал с пищей приводит к накоплению 10 кг жира в течение 18 мес. Чтобы потерять 10 кг жиров ткани, человек должен 42 недели потреблять не более 2400 кал в сутки [3, 4]. Баланс пищевых калорий реализуется главным образом через соотношение атерогенных/антиатерогенных липопротеинов. Обычно диета частично нормализует липидные показатели крови у большинства населения. Эта часть относительно здорового населения может за счет повышения физической активности практически избавиться от риска преждевременного инфаркта миокарда или инсульта [3, 4].

Существует большая группа людей, у которых диета не исправляет липидных показателей. Даже на строгой диете эти пациенты имеют высокий уровень ЛНП или низкий уровень ЛВП. Таким людям показана коррекция липидного обмена с помощью лекарств. Лекарства назначаются на фоне подобранной диеты. Существуют несколько групп лекарств, которые эффективны при разных формах нарушений липидного обмена.

1. Чаще всего назначают антибиотики-статины, которые блокируют синтез собственного холестерина в печени. Мевакор, правастатин снижают уровень ЛНП в плазме крови на 40–60%. С помощью этих лекарств можно задать условия для такого обмена холестерина, который типичен для детей или строгих вегетарианцев. Эти дорогостоящие препараты приходится принимать всю жизнь – если прекратить их прием, уровень ЛНП возрастает в 2–3 раза.

2. Ловушки желчных кислот представляют собой нерастворимые в воде смолы, которые суспендируются в соках. Связывая и выводя желчные кислоты из кишечника, препараты стимулируют окисление новых порций холестерина в печени. Пробукол, стимулируя окисление холестерина в желчные кислоты, также усиливает отток холестерина из стенок сосудов в печень. Одновременно пробукол является мощным антиоксидантом, который накапливается в ЛНП и клеточных мембранах, блокируя окисление ЛНП в мЛНП.

3. Фибраты (производные фиброевой кислоты) стимулируют активное усвоение и выведение из организма холестерина и жиров. Важно еще раз подчеркнуть, что перечисленные препараты нормализуют липидный обмен и баланс жиров и холестерина, не влияя прямо на события в бляшке.

4. Мировой опыт показывает, что развитие атеросклероза замедляет регулярный прием витами-

нов-антиоксидантов (водорастворимого витамина С, водонерастворимого витамина Е и А). Широко используются и природные растительные антиоксиданты в качестве пищевых добавок.

ОТ ЛЕКАРСТВ К ШУНТИРОВАНИЮ И СОСУДИСТЫМ ПРОТЕЗАМ

На исходе XX века приходится констатировать, что химики не нашли простых молекулярных объяснений атеросклерозу. Поэтому медикаментозное лечение остается симптоматическим (“высокий” холестерин – симптом, а не причина болезни). Вот почему стала так бурно развиваться хирургия сосудов. Коронарные артерии, пораженные стенозирующими бляшками, иссекают, а на их место вшивают сегмент вены пациента, которая в течение нескольких недель превращается в артерию по законам клеточной биологии. Только у 25% оперированных скорость повторного зарастания просвета сосуда больше 12% в год. На процесс рестеноза удается влиять с помощью лекарств. В мире благополучно живут тысячи пациентов с повторным и даже трехкратным шунтированием. На подходе дакроновые протезы нового поколения, которые изнутри покрыты генетически модифицированными клетками эндотелия, снабженные молекулами – блокаторами рестеноза. Медицина вступает в новую эру удивительных технологий, которые помогают хирургам успешно лечить болезни, причина которых остается плохо понятной ученым.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Breslow J.L.* // Nature Medicine. 1997. Vol. 3. P. 600–612.
2. *Репин В.С.* Атеросклероз // Болезни сердца и сосудов. 1992. Т. 2. С.136–155.
3. *Климов А.Н., Липовецкий Б.М.* Быть или не быть инфаркту. СПб., 1994.
4. *Репин В.С.* Фундаментальные науки против атеросклероза. НПО “Союзмединформ”, 1989. 77 с.
5. *Репин В.С.* Медицинская клеточная биология: Прикладные и фундаментальные исследования // Трансплантация фетальных клеток и тканей. М., 1996. С. 19–28.
6. *Ross R.* // Ann.Rev.Physiol. 1995. Vol. 57. P. 791–804.
7. *Ross R.* // Ann. N.Y. Acad.Sci. 1995. Vol. 748. P. 1–6.

* * *

Вадим Сергеевич Репин, доктор медицинских наук, профессор кафедры биотехнологии Московского института тонкой химической технологии, член-корреспондент РАМН. Область научных интересов: клеточная биология атеросклероза, медицинская клеточная биология. Автор 350 научных работ, учебника по медицинской клеточной биологии и нескольких книг.